

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E
*ginekologia*Guzek jelita cienkiego – rzadki przypadek
mięśniaka przerzutowego (*benign metastasizing
leiomyoma*)The nodule of the small intestine-a rare case of benign metastasizing
leiomyomaJęda Agnieszka¹, Karoń Jarosław¹, Rak Marek²¹ Oddział Położniczo-Ginekologiczny SP ZOZ Szpital Zespolony w Kędzierzynie-Koźlu² Oddział Chirurgii Ogólnej SP ZOZ Szpital Zespolony w Kędzierzynie-Koźlu**Streszczenie**

Rozpoznanie mięśniaków przerzutowych (*benign metastasizing leiomyoma BML*) należy do przypadków kazuistycznych. Jest to termin używany do opisu grupy nowotworów charakteryzujących się proliferacją komórek tkanki mięśniowej gładkiej, o niskim indeksie mitotycznym poza narządem rodzimym u kobiet. W literaturze światowej są opisane mięśniaki przerzutowe w płucach, ale także kościach czaszki, kręgosłupa, węzłach chłonnych miednicy mniejszej i sercu.

Autorzy w przedstawionej pracy analizują przypadek 72-letniej pacjentki, u której podczas histerektomii z powodu macicy mięśniakowatej stwierdzono guzek jelita cienkiego oceniony histopatologicznie jako leiomyoma.

Słowa kluczowe: **nowotwory macicy – mięśniak / macica mięśniakowata /
/ przerzuty nowotworowe /**

Abstract

The diagnosis of benign metastasizing leiomyoma BML is a casuic case. The term is used to describe a entity of neoplasms characterized by a proliferation of smooth muscle cells with low mitotic index, usually located outside female genital organs. In the world literature there are reports of benign metastasizing leiomyomas in the lungs, skull base and spine, the lymph nodes of the small pelvis and the heart. In the following study the authors analyzed a case of a 72-year-old woman in which, during hysterectomy due to uterine leiomyomas, a nodule of the small intestine was found, confirmed histologically as leiomyoma.

Key words: **uterine neoplasms – leiomyoma / fibroid uterus /
/ neoplasms metastasis /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Jęda
Oddział Położniczo-Ginekologiczny SP ZOZ Szpital Zespolony
47-200 Kędzierzyn-Koźle, ul. Roosevelta 4
tel. 0603536284
e-mail: ajeda@mp.pl

Otrzymano: 27.07.2009
Zaakceptowano do druku: 30.08.2009

Wstęp

Mięśniaki macicy są najczęstszymi nowotworami niezłośliwymi kobiecego narządu rodowego w wieku rozrodczym. Mięśniaki macicy są łagodnymi monoklonalnymi nowotworami powstającymi z mięśni gładkich mioblastu lub ściany naczynia *myometrium*. Po 35 roku życia występują u około 20-30% kobiet rasy białej i u około 50% Afroamerykanek. W przeprowadzonych dokładnych badaniach autopsyjnych częstość ich występowania sięgała około 80% [1].

U większości kobiet mięśniaki macicy nie wywołują żadnych objawów chorobowych. Niekiedy jednak są one przyczyną różnych dolegliwości: uczucia dyskomfortu lub bólów w miednicy mniejszej, objawów uciskowych ze strony układu moczowego i jelit, bolesnych miesiączek, nieprawidłowych krwawień, zaburzeń w płodności i poronień. Wymienione objawy zależne są od liczebności i wielkości guza oraz umiejscowienia, a także od zachodzących w nich zmian zwyrodnieniowych lub zakażenia. Mięśniaki macicy mogą wzrastać jako pojedyncze guzy, ale najczęściej obserwuje się mięśniaki mnogie (macica mięśniakowata). Początkowo wszystkie mięśniaki macicy rozwijają się w mięśniu (mięśniaki śródściennne), ale ich dalszy rozwój może następować albo w kierunku zewnętrznym (mięśniaki podsurowicówkowe) albo wewnętrznym (mięśniaki podśluzówkowe). Ryzyko transformacji nowotworowej mięśniaków macicy jest niskie i wynosi 0,1-0,7%. Uważa się, że ryzyko to wzrasta u starszych kobiet i w siódmej dekadzie życia sięga 1,7% [2]. Większość ginekologów i patologów uważa, że diagnostyka mięśniaków macicy jest wyjątkowo prosta. Jednakże istnieje siedem wariantów mięśniaka oraz 4 nietypowe typy wzrostu tych nowotworów [3]. (Tabela 1).

Mięśniak o wysokiej aktywności mitotycznej (*mitotically active variant*) charakteryzuje się najczęstszym występowaniem u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Komórki tego nowotworu zawierają do 15 mitoz na 10 dużych pól widzenia (<15/10 HPF).

Wariant bogatokomórkowy (*cellular leiomyoma*) cechuje się obecnością zbitych skupisk komórkowych oraz umiarkowaną aktywnością mitotyczną (do 5 figur podziałowych w 10 polach widzenia).

Krwotoczna odmiana mięśniaka (*hemorrhagic cellular variant*) obserwowana jest u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne oraz u kobiet w ciąży i poronieniu. W mięśniakach tych występują ogniskowe zmiany krwotoczne. Nie stwierdza się martwicy skrzepowej a aktywność mitotyczną obserwuje się w ziarninie na obwodzie zmian krwotocznych.

Nabłonkowa odmiana mięśniaka (*epithelioid variant*) jest zbudowana z owalnych lub okrągłych komórek przypominających komórki nabłonkowe. Zmiany te są makroskopowo żółtawe i miękkie. Jeżeli występuje wyraźna atypia, martwica i liczba mitoz w 10 dużych polach widzenia jest mniejsza niż 5, zmiany te są zaliczane do guzów o niepewnej złośliwości. Mięśniaki z ogniskowym śluzowaceniem (*myxoid variant*) są stwierdzane dość często. Makroskopowo mięśniaki te są miękkie i czasami przezroczyste. Nie wykazują aktywności mitotycznej lub martwicy.

Tłuszczakomięśniaki (*lipoleiomyoma*) występujące częściej u kobiet otyłych, charakteryzują się znaczną zawartością komórek tłuszczowych w utkaniu mięśniaka. Mięśniaki atypowe to guzy zbudowane z komórek mięśniowych gładkich, w których stwierdza się hiperchromazję jądrową oraz niską aktywność mitotyczną (<5/10 HPF).

Tabela 1. Nowotwory trzonu macicy z tkanki mięśniowej gładkiej – klasyfikacja wg WHO (2003).

MIĘŚNIAK GŁADKOKOMÓRKOWY (<i>Leiomyoma</i>)
Mięśniak o wysokiej aktywności mitotycznej (<i>Mitotically active variant</i>)
Mięśniak bogatokomórkowy (<i>Cellular leiomyoma</i>)
Krwotoczna odmiana mięśniaka (<i>Haemorrhagic cellular variant</i>)
Nabłonkowa odmiana mięśniaka (<i>Epithelioid variant</i>)
Mięśniaki z ogniskowym śluzowaceniem (<i>Myxoid variant</i>)
Tłuszczakomięśniak (<i>Lipoleiomyoma</i>)
Mięśniak atypowy (<i>Leiomyoma atypical</i>)
NIETYPOWY WZROST MIĘŚNIAKÓW (<i>Growth pattern variants</i>)
Rozlana mięśniakowatość macicy (<i>Diffuse leiomyomatosis</i>)
Mięśniakowatość wewnątrznacyniowa (<i>Intravenous leiomyomatosis</i>)
Mięśniak przerzutuujący (<i>Metastasizing leiomyoma</i>)
Mięśniak rozwarstwiający (<i>Dissecting leiomyoma</i>)
GUZ MIĘŚNIOWY O NIEPEWNEJ ZŁOŚLIWOŚCI (<i>Smooth muscle tumour of uncertain malignant – SMTUMP</i>)
MIĘŚNIAK GŁADKOKOMÓRKOWY (<i>Leiomyosarcoma</i>)

Mięśniaki macicy mogą wzrastać w sposób nietypowy (*growth pattern variants*), co może powodować kazuistyczne obrazy kliniczne, makroskopowe i histologiczne.

Rozlana mięśniakowatość maciczna (*diffuse leiomyomatosis*) polega na obecności bardzo licznych drobnych mięśniaków rozsianych symetrycznie w całym trzonie macicy. Figury mitotyczne są rzadkością w tej grupie.

Mięśniak rozwarstwiający (*dissecting leiomyoma*) –termin ten opisuje przypadki, kiedy „języki” mięśni gładkich „wciskają się” w *myometrium* macicy, a także w wiązadło szerokie. Nie stwierdza się inwazji do naczyń [2].

Mięśniakowatość wewnątrznacyniowa (*intravenous leiomyomatosis*) jest bardzo rzadkim typem rozrastania się mięśniaków. Zmiany w postaci guzków z tkanki mięśniowej gładkiej, którym towarzyszy obecność mięśniaków trzonu macicy, ujawniają się w naczyniach żylnych macicy, miednicy mniejszej, w żyłę głównej dolnej oraz naczyniach żylnych serca.

Należy wykonać w tych przypadkach histerektomię z przydatkami, co powoduje, że wewnątrzmaczyniowe guzy mogą wówczas ulegać regresji lub mogą wymagać wycięcia tych zmian. Ze względu na obecność receptorów estrogenowych w jądrach komórkowych opisywane są korzystne efekty leczenia tamoksifenem [4, 5].

Mięśniak przerzutowy (*benign metastasizing leiomyoma*) jest rzadkim guzem z tkanki mięśniowej gładkiej obecnym w oddległych narządach, który najczęściej spotykany jest w płucach [2].

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie rzadkiego przypadku guzka *leiomyoma* jelita cienkiego u pacjentki operowanej z powodu macicy mięśniakowatej. Przypadek ten można zaliczyć do jednostki określanej jako *benign metastasizing leiomyoma*. Istnieją trudności diagnostyczne i związane z tym wątpliwości prognostyczne ze względu na dużą rzadkość tych nowotworów, jak również różne objawy, zależne od ich lokalizacji. Dlatego też wydaje się nam uzasadnione przedstawienie tego przypadku.

Opis przypadku

72-letnia otyła kobieta (BMI=31,22) zgłosiła się do Przyszpitalnej Poradni Ginekologicznej w celu przeprowadzenia kontrolnego badania. Nie miała żadnych dolegliwości ze strony narządów miednicy mniejszej. U chorej pierwsza miesiączka wystąpiła w 16 roku życia, następne były nieregularne, bolesne i obfite. Ostatnia miesiączka wystąpiła w 50 roku życia. W 23 roku życia operowana była z powodu ciąży ekotopowej jajowodowej po stronie lewej, w konsekwencji której wykonano lewostronne usunięcie przydatków. Od około roku pacjentka była leczona z powodu nadciśnienia tętniczego. W badaniu klinicznym stwierdzono trzon macicy w tyłozgięciu, powiększony, o nierównej guzkowej powierzchni, poza tym okolice przydatków obu stronnie bez zmian badalnych. Wykonano przezpochwowe badanie ultrasonograficzne, w którym opisano niejednorodny echogenicznie trzon macicy o wymiarach 85x68mm z *endometrium* o grubości 6mm i obecnością w obrębie jamy macicy po stronie prawej echododatniej struktury o wymiarach 40x32mm. Z tyłu za macicą uwidoczniono strukturę o średnicy 35x30mm i echogeniczności podobnej do trzonu macicy. W badaniu ultrasonograficznym nie uwidoczniono przydatków. Pacjentka została skierowana do Oddziału Położniczo-Ginekologicznego celem leczenia operacyjnego. Chora została zakwalifikowana do laparotomii. Po otwarciu jamy brzusznej stwierdzono liczne zrosty w obrębie miednicy mniejszej, które uwolniono i uwidoczniono powiększony trzon macicy. Przydatki po stronie prawej bez zmian makroskopowych. W obrębie jelita cienkiego stwierdzono obecność pod błoną surowiczą guzka średnicy około 1cm. Wykonano histerektomię z przydatkami prawymi. Następnie wezwano chirurga, który usunął guzek jelita cienkiego, zaopatrując jelito pojedynczym szwem. Makroskopowo guzek był dobrze odgraniczony, barwy białawej, lito-włóknisty na przekroju. Cały preparat pooperacyjny przekazano do badania histopatologicznego. Przebieg pooperacyjny niepowikłany.

Wynik badania histopatologicznego był następujący: trzon macicy o wymiarach 87x70mm - *leiomyomata*, *endometrium atrophicum*; szyjka macicy - *cervicitis chronica*, *ovulae Naboth*; jajnik prawy - *fibrosis*. Guzek jelita cienkiego w oparciu o kryteria histopatologiczne został opisany jako *leiomyoma*.

Opis histologiczny tej zmiany był następujący: mikroskopowo guzek zbudowany z komórek mięśniowych gładkich bez cech atypii z ogniskowym szkliwieniem, z obecnością 0 podziałów komórkowych w 10 polach dużego powiększenia.

Dyskusja

Mięśniak trzonu macicy, mimo że jest nowotworem niezłośliwym, może mieć cechy przypisywane nowotworom złośliwym. Komórki mięśniaka czasami mogą zawierać liczne mitozy lub mogą dawać przerzuty implantacyjne do otrzewnej [6]. Obraz przerzutu jest odwzorowaniem mięśniaka macicy lub guza o niepewnej złośliwości (*smooth muscle tumour of uncertain malignant potential* SMTUMP) [7].

Mięśniaki przerzutowe są opisywane jako guzy z komórek mięśniowych gładkich występujące w różnych narządach poza macicą i współistniejące z mięśniakami trzonu macicy. Są to najczęściej kobiety między 35-55 rokiem życia. Większość pacjentek z tymi zmianami nie zgłasza żadnych objawów, a zmiany te są wykrywane przypadkowo [8]. Po wielu latach od myomektomii lub histerektomii z powodu mięśniaka/mięśniakowości macicy są rozpoznawane mięśniaki przerzutowe w płucach, kościach czaszki, kręgosłupie, a także w sercu [9, 10, 11, 12, 13]. Są estrogeno- i progesteronozależne, stąd zmiany te mają tendencję do regresji podczas ciąży, menopauzy lub podczas leczenia analogami LHRH i tamoksifenem [8, 14].

Nad prawdziwą naturą tych zmian po raz pierwszy debatował w 1939 roku Dr Paul E. Steiner z Uniwersytetu w Chicago. Opisał przypadek 36-letniej kobiety z objawami niewydolności oddechowej i tzw. serca płucnego w wyniku obecności licznych guzów w płucach, które w badaniu autopsyjnym okazały się histologicznie łagodne i porównywalne z guzami trzonu macicy. Twierdził, że zmiany w płucach są przerzutami pochodzącymi z łagodnych guzów macicy [16]. Pierwszy przypadek łagodnych mięśniaków przerzutowych został opisany przez Krische w 1889 roku. Kobieta z stwierdzoną macicą mięśniakowatą miała łagodne guzy zbudowane tkanki mięśniowej gładkiej w różnych częściach ciała. Drugi przypadek opisany był przez Langerhansa w 1893 roku. 60-letnia kobieta miała liczne guzy z komórek mięśniowych gładkich- większych i bardziej nieregularnych niż te, które występowały w mięśniakach macicy. Langerhans nazwał je „*myoma laevicullare malignum*”. Trzeci przypadek opisany przez Minkowskiego w 1901 roku dotyczył 43-letniej kobiety, u której w badaniu autopsyjnym znalazł guzy o charakterze mięśniaków gładkokomórkowych w płucach, wątrobie i mięśniach szkieletowych. Chora ta miała wykonaną dwa lata wcześniej histerektomię z powodu macicy mięśniakowatej [15].

Patogeneza łagodnych mięśniaków przerzutowych jest przedmiotem dyskusji i wielu badań, jednak rzadkość ich występowania uniemożliwia dokładne zrozumienie ich biologii. Steiner przedstawił prawdopodobne hipotezy tego zjawiska. Być może jest to niezłośliwy guz macicy rozprzestrzeniający się drogą krwionośną do płuc lub innych narządów u pacjentek z wykonaną histerektomią, co może sugerować krwiopochodne rozprzestrzenianie tych zmian. Może to być również powolny wzrost mięsaka gładkokomórkowego. Możliwe jest również, że jest to pierwotny guz rozwijający się z tkanki mięśniowej gładkiej danego narządu współistniejący z macicą mięśniakowatą [15, 16]. Schwartz i Kelly uważają, że nie są to przerzuty, a ogniska rozsianej metaplastji, ale pochodzące z macicy [17].

Twierdzenie, że mięśniaki macicy rozwijają się na drodze metaplastji wielogniskowej jest całkowicie sprzeczne z definicją metaplastji. Metaplastja jest bowiem przekształceniem się tkanki zróżnicowanej i dojrzałej w inną, także zróżnicowaną i dojrzałą, jako następstwo zmiany kierunku różnicowania się komórek macierzystych. Można też przyjąć, że mogą to być mięśniaki, które rozwinęły się z mięśni gładkich obecnych w drzewie oskrzelowym lub z mięśni gładkich innych naczyń krwionośnych lub, co jest mało prawdopodobne, jest to proliferacja komórek mięśniowych w następstwie stymulacji hormonalnej, ale w innym miejscu niż macica. Byłaby to, zatem, samostymulacja autokryna. Wiadomo, że mięśniaki macicy same produkują estrogeny i wykazują ekspresję syntetazy estrogenu, aromatazy oraz przekształcają krążące androgeny do estrogenu *in situ*, co jest wystarczające dla wzrostu guza, niezależnie od produkcji estronu przy udziale aromatazy.

Istnieje również hipoteza o mięśniakach pasożytniczych (*parasitic leiomyoma*), która opisuje prawdopodobne oddzielenie podsurowiczkowego mięśniaka macicy i jego wzrostu z innymi narządami miednicy mniejszej, jamy brzusznej lub otrzewnej. W tej sekwencji zdarzeń należałoby rozważyć kombinację etiologii niedokrwienną i zapalną wzrostu [18].

W diagnostyce różnicowej mięśniaków przerzutowych przypisuje się przydatność technik obrazowych [8]. Mimo to jednak przedoperacyjne trafne rozpoznanie tych guzów jest rzadkie. Postępowaniem z wyboru powinno być leczenie operacyjne polegające na wycięciu tych zmian i badaniu histopatologicznym. Ocena mikroskopowa zmian pozwala na różnicowanie między zmianami łagodnymi a złośliwymi według trzech podstawowych kryteriów złośliwości: nadmiernego rozrostu komórkowego, znacznej atypii komórkowej i dużej liczby mitoz. Guzy mięśni gładkich zawierające komórki atypowe i charakteryzujące się obecnością 5 lub więcej mitoz na 10 HPF, są klasyfikowane jako guzy złośliwe. Mięśniaki zawierające 5-10-mitoz/10 HPF, bez atypii jądrowej powinny być traktowane zgodnie z przyjętymi kryteriami jako guzy niezłośliwe.

W opisywanym przez nas przypadku nie stwierdzono mikroskopowo cech złośliwości. Leczenie chirurgiczne zapobiega najpoważniejszemu powikłaniu jakim jest transformacja w mięsaka gładkokomórkowego.

Wnioski

Łagodne mięśniaki przerzutowe są rzadką grupą nowotworów. Należy jednak pamiętać o możliwości ich występowania u kobiet w wieku rozrodczym. Diagnozę o łagodnym mięśniaku przerzutowym autorzy w przedstawionej pracy uważają za najbardziej prawdopodobną zgodnie z opisami podobnych przypadków w literaturze światowej.

Piśmiennictwo

1. Trojnar-Podlesny M, Reroń A. Czynniki stymulujące rozwój mięśniaków macicy. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 1572-1577.
2. Markowska J. Mięśniaki macicy. Wrocław: *MedPharm Polska*, 2008.
3. Tavassoli F, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: *IARC Press*, 2003.
4. Robboy S, Bentley R, Butnor K, [et al.]. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect.* 2000, 108, suppl 5, 779-784.
5. Arif S, Ganesan R, Spooner D. Intravascular leiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma: an unusual case. *Int J Gynecol Cancer.* 2006, 16, 1448-1450.
6. Sobczewski P, Bidziński M, Radziszewski G. Rozsiana mięśniakowatość śródbrzusznowa-leiomyomatosis peritonealis disseminata (LPD) - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 215-220.
7. Madej P, Madej J. Patomorfologia mięśniaków macicy u kobiet. *Gin i Pol.* 2008, 3, 32-42.
8. Kishore R, Richards A, Evans N. Benign metastasizing leiomyoma. *Clinical Radiology Extra.* 2004, 59, 29-31.
9. Kwon Y, Kim T, Sohn J, [et al.]. Benign pulmonary metastasizing leiomyomatosis: case report and a review of the literature. *Korean J Intern Med.* 2006, 21, 173-177.
10. Tori M, Akamatsu H, Mizutani S, [et al.]. Multiple benign metastasizing leiomyomas in the pelvic lymph nodes and biceps muscle: report of a case. *Surg Today.* 2008, 38, 432-435.
11. Alessi G, Lemmerling M, Vereecken L, [et al.]. Benign metastasizing leiomyoma to skull base and spine: report of two cases. *Clin Neurol Neurosurg.* 2003, 105, 170-174.
12. Joseph V, Chacko G, Raghuram L, [et al.]. Benign metastasizing leiomyoma causing spinal cord compression. *Surg Neurol.* 2003, 60, 575-578.
13. Galvin S, Wademan B, Bunton R, [et al.]. Benign metastasizing leiomyoma: a rare metastatic lesion in the right ventricle. The Royal Australasian College of Surgeons, 77th Annual Scientific Congress Hong Kong, 2008, 12-6 May.
14. Rivera J, Christopoulos S, Small D, [et al.]. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 3183-3188.
15. Steiner P. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: a report of case and review of the literature. *Am J Pathol.* 1939, 15, 89-109.
16. Patton K, Cheng L, Papavero M, [et al.]. Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Mod Pathol.* 2006, 19, 130-140.
17. Schwartz P, Kelly M. Malignant transformation of myomas: myth or reality? *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2006, 33, 183-198.
18. Kempson R, Hendrickson M. Smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Mullerian tumors of the uterus. *Mod Pathol.* 2000, 13, 328-342.